

10  
66-

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

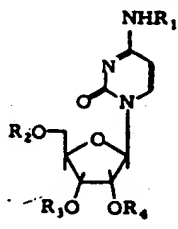
**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

24147Y/14 803 AJN 12.08.75  
 AJINOMOTO KK \*J5 2023-085  
 12.08.75-JA-097860 (21.02.77) C07h-19/06  
 Deacylation of (N)-acyl-cytidines - giving prods. used as intermediates  
 antiviral agents, anticancer agents

B(4-B3). 1

SS

An N<sup>4</sup>-acylcytidine deriv., typically a cpd. of formula (I)  
 (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> is acyl such as aliphatic acyl groups, e.g., acetyl, propionyl, n-butyryl, isobutyryl, n-valeryl, n-caproyl, stearoyl, and aromatic acyl groups, e.g., benzoyl, naphthoyl, etc.; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> is acyl, alkylidene group or alkoxy-methyl group, etc.), is heated in an alcohol (e.g., (m)ethanol, butanol, methyl cellosolve, propylene glycol, ethylene glycol, 2,3-butylene glycol, phenols, naphthols, etc.) at 50-200°C, pref. 130-150°C, while stirring for 30 mins. - 50 hrs., pref. in the presence of a nitrogen-contg. heterocyclic cpd., e.g. imidazole, pyridine, etc., as a catalyst for accelerating the reaction.



||| The desired de-N-acylated cpds. are obtd. by extremely simple procedures in high yields. Prods. are used in chemically modifying the base moiety of cytidine.

#### EXAMPLE

3.35 g of N<sup>4</sup>-2',3',5'-tetrabenzoylcytidine was added to 100 ml of methyl cellosolve, and the mixture was heated under reflux for 24 hours. After the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was silica gel chromatographed (chloroform-methanol = 96:4 by volume) to obtain a fraction of 2',3',5'-tri-o-benzoylcytidine. The fraction was concentrated, and to the residue was added methanol. The resulting gel was washed several times with petroleum ether to obtain 2.56 g (92%) of powders. Recrystallization from ethanol gave a pure product.

J52023085

1955 04 08 11 23

中国书店 北京 1985 年 1 月 1 日

## 1. 5. 山の名作

N<sup>4</sup>-アシルシチジン誘導体の選択的脱-N-アシル化法

## 2 说明省

作 所 東京都調布市柴崎 2-16-16  
氏 名 佐 戸 良 市 (ほか1名)

### 3.4.5 出入口

|      |                     |
|------|---------------------|
| 郵便番号 | 104                 |
| 住 所  | 東京都中央区京橋1丁目6番地      |
| 電話番号 | 東京(03)272-1111番(代表) |
| 名 称  | (006) 味の素株式会社       |
| 代表者  | 取締役社長 森田文雄          |

50 3.13

50 097800

明 祖 武

## 1 発明の名称

N<sup>4</sup>-アシルシチジン誘導体の選択的脱 N-アシル化法

## 2. 4. 4. 1. 2. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840

N<sup>4</sup>-アシルシタジン誘導体をアルコール中で加熱することを特徴とする N<sup>4</sup>-アシルシタジン誘導体の高収率的 N-アシル化法。

### 3 発明の詳細な説明

、先期開けアルコール中で $\text{C}^{14}$ -アシルシチジン誘導体を加え、選択的に $\text{C}^{14}$ -位のアシル基を標く方法に関するものである。

塩基部分にアミノ基を有するヌクレオシド、例  
 えばアデノシン及びグアノシンはビリジン中熱水  
 溶液との反応により2',5'-トリ- $\alpha$ -アセチル  
 アデノシン及び2',5'-トリ- $\alpha$ -アセチルグア  
 ノシン〔プレグレッグ酸〕へミタシ、ペリヒテ

1807年4月11日、1947年2月15日。

このようにデブノキ及びスヤノキの場合には、

氷に水分の重みの八割七割を以て固相分の氷

- 1 -

①⑨ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 52-23085

④3.公開日 昭52.(1977) 2.21

②①特願出 50-97860

(22)出願日 昭50 (1975) 8.12

審査請求 未請求 (全3頁)

社内整理番号

6855 44

⑤②日本分類

16 E461

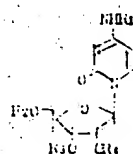
⑤ Int. Cl<sup>2</sup>.

C07H 19.06

酸基のみをアシル化することが可能であるが、シ  
カジンの場合にはアミノ基の塩基性が強く (Fig.  
4.6)、従つて酸基水合物との反応で無部分の酸基  
のみをアシル化することは極めて難しく、アミ  
ノ基に優先的にアシル化が行ふ。

本発明者は、シナジンの塩基部分がアシル化され、塩基部分のうち少なくとも一個の水酸基がアシル化された誘導体をアルコールの存在下で加水分解することにより、極めて簡単に高純度のシナジンを得る技術として、アシル化し得ることを見出し、本発明を完成した。

本発明の組成物中に用いられる材料の代表例、  
なものは一般式 I で示される。



(イ) 日本銀行、(ロ) 日本郵政、(ハ) 日本電信電話公社、  
アムエルバンク、アモロキシメタル銀行)

- 2 -

本発明によれば、N'-アシルシチジン誘導体のN'-位に結合しているアシル基のみを選択的にはずすことができる。

本発明で得られる脱N'-アシル化体はシチジンの塩基部分を化学修飾するのに有利な化合物で、医薬品例えば抗ウイルス剤、抗ガン剤等の合成中間体として極めて重要である。

本発明反応の出発化合物であるN'-アシルシチジン誘導体のアシル基としては例えばアセチル基、プロピオニル基、n-ブチリル基、イソブチリル基、n-パレリル基、イソパレリル基、n-カプロイル基、カプリル基、ステアロイル基等の脂肪族アシル基の他に、ベンゾイル基、ナフトイル基等の芳香族アシル基が使用される。

本反応で用いられるアルコールは、特に制限はなくアルコール例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、セロソルブ類例えばメチルセロソルブ、エチルセロソルブ、ジオール類例えばエチレングリコール、プロピレングリコール、2,3-ブチレングリコール、フェノール類、

-3-

率は通例70%以上95%程度である。

以下実施例により説明する。

#### 実施例1

N'-2,3,5-テトラベンゾイルシチジン3.35g(5ミリモル)をメチルセロソルブ100mlに加え、24時間加熱還流する。反応後減圧下で溶媒を留去し残液をシリカゲルカラム(25gのシリカゲルを充填、析出溶媒はクロロホルム-メタノール(96:4, V/V))で分離すると、2',3',5'-トリ-0-ベンゾイルシチジンのフラクションが得られる。上記生成物を含む溶離液を濃縮し、残液にメタノールを加えるとゲル化する。これを石油エーテルで数回洗浄して2.56g(収率92%)の粉末を得る。これをエタノールから再結晶して純品を得る。この化合物の元素分析値は次の通りで、2,3,5'-トリ-0-ベンゾイルシチジンの実測式を満足する。

#### 1 元素分析

|   | C%    | H%   | N%   |
|---|-------|------|------|
| 元素分析値   | 63.71 | 4.63 | 7.42 |
| 計算値(C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub> ·nH <sub>2</sub> O) | 63.92 | 4.61 | 7.39 |

-5-

ナフトール類及びこれら誘導体が例としてあげられる。

本反応の加熱のための温度は、50℃以上200℃程度で撹拌しながら行なわれるが、好ましくは130℃-150℃で加熱分離するのが好色、分離しない点で良い。低沸点のアルコールを使用した場合には、本反応は例えばオートクレーブ中で行なうとよい。

反応時間は、反応条件特に反応温度によつて一定でないが、通常30分以上50時間程度を要する。

さらに上記反応系に触媒としてイミダゾール、ピリジン等の含窒素基環状化合物を添加することにより、反応を促進させることができる。

このようにして生成した目的物を単にするには、シリカゲルカラムクロマトが採用される。通常は有機溶媒で溶離して得られた粗結晶を再結晶により精製して純品を得ることができ、元素分析値、NMR、UVスペクトル等から予想される構造式及び性質を満足するものである。目的物の単収率

-4-

2 融点 183-184℃

3 紫外線吸収極大

EtOH  
λ<sub>max</sub> nm(ε): 230.5(51200), 265-275  
(13900)

#### 実施例2

実施例1の方法に準じてメチルセロソルブの代りにエチレングリコールを用い、N'-2,3,5-テトラベンゾイルシチジン(3.35g, 5ミリモル)を反応温度130-135℃で20時間反応させる。次いでシリカゲルカラムで分離精製して、2',3',5'-トリ-0-ベンゾイルシチジン2.47g(収率89%)を得る。このものの物理的・化学的性質は、実施例1で得られるもののそれらと完全に一致している。

#### 実施例3

N'-アセチル-2',3',5'-トリ-0-ベンゾイルシチジン(2.99g, 5ミリモル)を2,3-ブチレングリコール15mlに加え、反応温度130-135℃で20時間撹拌する。反応後減圧下で溶媒を留去し残液をシリカゲルカラム(25gのシリカゲルを充填、析出溶媒はクロロホルム-メタノール(96:4, V/V))で分離すると、2',3',5'-トリ-0-ベンゾイルシチジンのフラクションが得られる。上記生成物を含む溶離液を濃縮し、残液にメタノールを加えるとゲル化する。これを石油エーテルで数回洗浄して2.56g(収率92%)の粉末を得る。これをエタノールから再結晶して純品を得る。この化合物の元素分析値は次の通りで、2,3,5'-トリ-0-ベンゾイルシチジンの実測式を満足する。

-6-

特開 昭52-23085(3)

と同一の方法に従つてシリカゲルカラムにかけ、  
2'3'5'-トリ-0-ベンゾイルシチジンを得る。  
収量2.42g。収率87%。この結晶の物理化学  
的性質は、実施例1で得られるもののそれらと完  
全に一致している。

4 添付書類の目録

- |          |     |
|----------|-----|
| (1) 明細書  | 1 通 |
| (2) 図書原本 | 1 通 |

5 前記以外の発明者

住居 東京都久留米市幸町 1-5-8  
氏名 中 崎 辰 男

以上

特許出願人 味の素株式会社